

Title	Reflux nephropathy の病理学的検討
Author(s)	石井, 徳味; 西岡, 伯; 若林, 昭; 国方, 聖司; 松浦, 健; 秋山, 隆弘; 栗田, 孝; 竹村, 司; 花井, 淳
Citation	泌尿器科紀要 (1988), 34(3): 440-445
Issue Date	1988-03
URL	http://hdl.handle.net/2433/119508
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

Reflux nephropathy の病理学的検討

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

石井 徳味*, 西岡 伯, 若林 昭, 国方 聖司

松浦 健, 秋山 隆弘, 栗田 孝

近畿大学医学部小児科学教室 (主任: 牧 淳教授)

竹 村 司

市立堺病院臨床病理部 (部長: 花井 淳)

花 井 淳

PATHOLOGICAL STUDY ON REFLUX NEPHROPATHY

Tokumi ISHII, Tsukasa NISHIOKA, Akira WAKABAYASHI,
Seiji KUNIKATA, Takeshi MATSUURA, Takahiro AKIYAMA
and Takashi KURITA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kinki University
(Director: Prof. T. Kurita)*

Tsukasa TAKEMURA

*From the Department of Pediatrics, School of Medicine, Kinki University
(Director: Prof. S. Maki)*

Jun HANAI

*From the Department of Pathology, Sakai Municipal Hospital
(Director: Dr. J. Hanai)*

Four hundred patients with primary vesicoureteral reflux were followed clinically in our department between 1975 and 1984. Histopathological studies including immunofluorescent study were carried out on 13 of them. Their renal function was followed by intravenous pyelography, and from serum creatinine values, proteinuria and radioisotope renograms. Renal deterioration was found in 4 patients. Proteinuria was observed since the first consultation in three of them. Microscopically, mesangial proliferation was observed in all patients but none of them showed focal glomerulosclerosis. An immunofluorescent study was carried out on 7 patients. IgM deposition was found in 3 patients (43%), C₃ deposition in only 2 of 3 patients (29%), IgG deposition in 1 of them (14%), and IgA deposition in 1 patient (14%).

Proteinuria, renal disorders and mesangial proliferation were correlated with reflux nephropathy. Especially, intrarenal reflux could cause reflux nephropathy but it is impossible to deny immunological factors.

Key words: Proteinuria, Mesangial proliferation, Reflux nephropathy

緒 言

近年、膀胱尿管逆流症 (以下 VUR) の一部症例で、保存的および外科的治療に対し抵抗を示し、終局的に腎萎縮へ進行するものがあることが、注目されている¹⁾。これらの概念、病態について現在定説はな

いが²⁾、総括して逆流腎症 (reflux nephropathy) と呼ばれている。われわれは、現在まで当科における VUR 375 例の経験よりさまざまな reflux nephropathy の臨床像を検討してきたが、特に蛋白尿を呈する症例の予後は不良であることを報告した²⁾。

今回、現在まで当科において経験した VUR 375 例について、さらに病理組織学的所見を加えて、逆流腎症の病態および発生要因を検討した。

* 現: 済生会富田林病院泌尿器科

Table 1. 腎生検施行症例の内訳.

症 例	grade (右/左)	蛋白尿	S-Cr (mg/dl)	組織学的所見		
				糸球体病変	尿細管病変	間質病変
1 Y.N. 11 ♀	Ib/ -	-	0.6	+	+	-
2 M.S. 12 ♀	Ib/ -	-	0.7	+	+	-
3 K.Y. 18 ♂	II / III	+	1.9	+	+	+
4 M.T. 11 ♀	IIa / IIb	+	0.6	+	+	+
5 H.K. 8 ♀	- / III	-	1.0	+	+	+
6 F.D. 57 ♀	- / III	±	1.2	+	-	-
7 M.M. 4 ♀	III / -	-	0.7	+	+	+
8 N.I. 17 ♂	- / IIb	-	0.8	+	+	-
9 T.Y. 52 ♀	IIb / -	-	0.9	+	+	-
10 K.A. 35 ♀	IIb / Ib	-	0.9	+	+	-
11 N.K. 49 ♀	IIb / (Ib)	+	2.6	+	+	+
12 K.Y. 18 ♂	IV / (IV)	+	3.0	+	+	+
13 Y.Y. 5 ♂	IIb / III	±	0.8	+	+	-

○ : 生検腎

対象および方法

近畿大学医学部付属病院開設の1975年5月より、1985年6月までの約10年間に当科において経験したVUR症例は、約400例にのぼりそのなかの13例の内訳は、男子4例、女子9例、年齢は4歳から57歳までであり平均年齢は22.8歳であった。腎生検により得られた組織学的病変は逆流腎症の腎組織病変の進展様式を解明する目的で、糸球体、尿細管、間質に分け判定した。病変の程度は、一、十、十の3段階に分類したが、これは(一):まったく組織学的病変を認めないもの、(十):組織学的病変が1種類存在するもの、(十):組織学的病変が2種類以上存在するものとして判定を施行した。腎標本については、全例にヘマトキシリン エオジン(HE)染色を施行、一部に過ヨウ素酸シッフ染色、鍍銀染色を施行した。

また、対象症例13例中7例には、蛍光抗体法による免疫学的組織所見を検討した。今回抗体として使用したのはIgA, IgG, IgM, C₁q, C₃, C₄, fibrinの7種で、各症例について沈着陽性を十、陰性を一として示した。

結 果

1. 対象症例の臨床的、組織学的所見の概要 (Table 1)

腎生検施行13例について、VUR grade、初診時蛋白尿の程度、血清クレアチニン値について示すとともに、生検により得られた組織学的病変を糸球体、尿細管、間質に分けて判定し示した。組織学的所見では、13例全例に何らかの糸球体病変を認めたが、間

Table 2. 組織学的所見.

glomerular lesion		tubular lesion	
global sclerosis	1	atrophy	3
focal sclerosis	3	dilation	2
focal segmental sclerosis	0	desquamation of tubular epithelium	3
mesangial proliferation	13	regeneration of tubular epithelium	2
hyalinosis	3	swelling of tubular epithelium	5
interstitial lesion		vacuolar degeneration	9
edema	3	casts	7
inflammatory infiltrates	4	thyroid like appearance	2
fibrosis	6		

質、尿細管では病変をまったく認めない症例も存在した。初診時既に腎機能低下を認める症例は4例存在し、そのうち3例は初診時既に蛋白尿を呈していた。

2. 組織学的所見 (Table 2)

糸球体、尿細管、間質に認められた組織学的所見を示した。尿細管病変はさまざまであったが、特に尿細管腔の空胞変性および円柱(特に円柱内空胞の存在)が顕著であった(Fig. 1)。間質病変では、炎症性細胞浸潤あるいは線維化などの感染を意味する所見が各々4例と6例しか認められなかった。糸球体病変では、本症の病態に特徴的所見とされる巣状分節状硬化病変(以下FGS)が1例も認められなかったが、他の硬化性病変は4例に認められた。今回特徴的であったことは、13例全例にメサンギウムの増加(mesangial proliferation)を認めたことであり、メサンギウム細胞、基質の増殖をfocal segmentalに認めた(Fig. 2)。

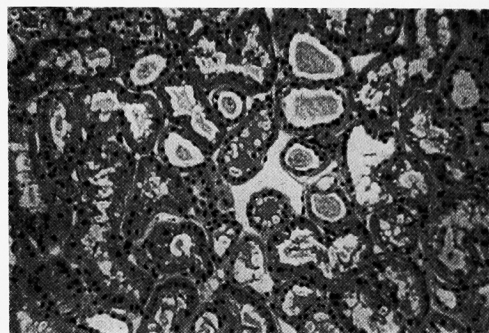


Fig. 1. 腎組織所見. 尿細管腔の空腔変性および円柱内空腔の存在が認められる (HE, ×200).

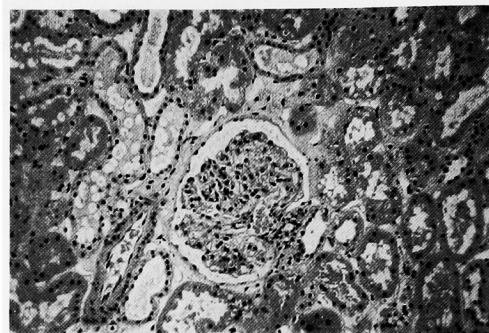


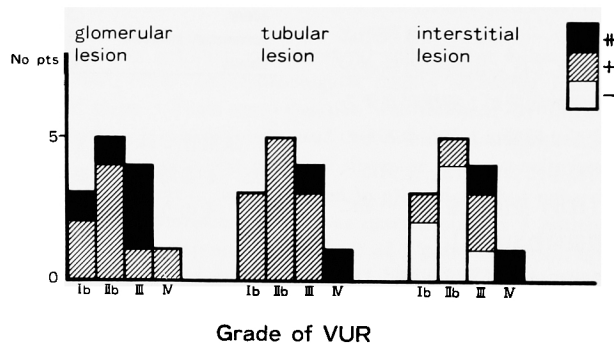
Fig. 2. 腎組織内所見. Focal segmental mesangial proliferation を呈する糸球体 (HE, ×200).

Table 3. 免疫組織学的所見.

	IgA	IgG	IgM	C ₁ q	C ₃	C ₄	Fib.	
1. Y.N. 11 ♀	—	—	—	—	—	—	—	
2. M.S. 12 ♀	—	—	+	—	—	—	—	
3. K.Y. 18 ♂	+	—	—	—	—	—	—	
4. M.T. 11 ♀	—	—	—	—	—	—	—	
5. H.K. 8 ♀	—	—	+	—	+	—	+	FGS
11. N.K. 49 ♀	—	—	—	—	—	—	—	
12. K.Y. 18 ♂	—	+	+	—	+	—	+	FGS

FGS: focal glomerular sclerosis

Table 4. 逆流の程度と組織所見の関連.



3. 免疫組織学的所見 (Table 3)

検索した7例中3例は各抗体について陽性所見は示さなかった. また症例2は IgM のみ, 症例3は IgA のみに陽性所見を認めた. しかし症例5, 12の2例, 全体の28.6%に IgM, IgG, C₃ fibrin などに陽性所見を示す FGS と考えられる所見を認めた.

4. 尿管逆流の程度と各病変への影響 (Table 4)

糸球体では, 1b と軽度逆流症例においても高度な病変が認められている反面, IV 度と高度逆流症例において必ずしも高度糸球体病変が認められなかった. 尿細管, 間質病変では, 逆流の程度が比較的相関してい

たが, なかでも間質変化は全般的に弱い傾向が認められた.

5. 蛋白尿と組織所見 (Table 5)

当科において既に, VUR 症例中蛋白尿陽性者の予後が不良であると報告してきたが, 今回の13例においても蛋白尿陽性例が6例あり, そのうち4例に腎機能低下を認めていたため, これら蛋白尿陽性例が予後不良となるような所見が, 組織学的にも認められるか否かを蛋白尿陰性症と対比して検討してみた. 蛋白尿陽性例では, 糸球体, 間質病変が高度となっていく傾向を示しているのに対して, 尿管管では, 蛋白尿陽性,

Table 5. 蛋白尿と組織所見.

糸球体病変				
蛋白尿 \ 糸球体	-	+	計	
-	0	5	2	7
+	0	3	3	6
計	0	8	5	13

間質病変				
蛋白尿 \ 間質	-	+	計	
-	5	1	1	7
+	2	3	1	6
計	7	4	2	13

尿細管病変				
蛋白尿 \ 尿細管	-	+	計	
-	0	6	1	7
+	0	5	1	6
計	0	11	2	13

Table 6. 組織所見と予後.

組織所見 \ 予後	糸球体病変		尿細管病変		間質病変		
	+	-	+	-	+	-	+
良好	3	0	3	0	2	1	0
不変	3	3	5	1	3	2	1

陰性例において組織病変に差を認めなかった. このように, 蛋白尿陽性例では尿細管病変に比較して糸球体に高度病変を多くきたす傾向を認めた.

6. 組織学的所見と予後 (Table 6)

尿細管, 間質病変ではあまり組織学的所見と予後に關しては關連性を認めなかったが, 糸球体では, 病変が高度な例において, 予後良好な例は認められなかった.

考 察

Reflux nephropathy において特に問題となるのは, その進展および増悪性である. reflux nephropathy の発生要因には諸説があり, VUR の直接作用による water-hammer 効果が intrarenal reflux を生じ, 腎実質を障害するという考え方³⁻⁴⁾, immune complex の沈着^{10, 11)} や Tamm-Horsfall 蛋白の關与というような自己免疫学的機序によるもの, さらに

glomerular hyperfiltration¹²⁻¹⁴⁾, 先天性腎形成異常の存在が基盤であるとする説¹⁵⁾などが主だったものとしてあげられているが, 未だ定説がないのが現状である. 今回得られた病理学的所見から reflux nephropathy の発生要因を検討してみた. 尿細管病変は種々認められたが, なかでも特徴的だったのは, 尿細管腔の空胞変性および円柱 (円柱内空胞) の存在であり, これは尿細管内への度重なる尿の逆流による陽圧と陰圧の繰返し, すなわち intrarenal reflux を反映しているものと推測した. また間質病変において感染を意味する所見がさほど認められなかったことは, 必ずしも reflux nephropathy の発生に尿路感染が必須でないということを示唆していると考えられる. また今回の組織所見を大きくみれば, ネフロンの変化が大きく, これは VUR の腎障害が感染よりもむしろ逆流圧に起因していることを想わせる. しかしながら reflux nephropathy の発生要因について感染が主因であるという意見¹⁶⁾も認められる. 糸球体では全例にメサンギウムの増加を認めたが, メサンギウムは糸球体における反応の場と言われており, メサンギウムの増殖性変化は, 糸球体の硬化性病変というような糸球体機能の廃絶像とまで進展した状態でないにしても, intrarenal reflux という逆流圧に対する糸球体の反応を呈した像と考えられる. またメサンギウム細胞, 基質は糸球体内への血流分布などにも関与していると考えられているため¹⁷⁾, メサンギウムの変化は, これらの血流分布を障害するという可能性もあり, この結果, 直接糸球体の機能廃絶をきたす場合と, 糸球体腎炎などを誘発する基質を作り易くするという場合があり得ると考えた. 以上のような推論は, reflux nephropathy の発生要因のなかでも, intrarenal reflux という第一段階が欠かせないということを示唆するものである. 勿論, 糸球体が障害される機序として逆流という水力学的な直接作用のみで糸球体病変がすべて発生するとは言いきれなく, これは今回の症例において尿管逆流の程度と糸球体病変への影響において認められた. つまり軽度逆流症例でも高度糸球体病変が認められた反面, 高度逆流症例で必ずしも高度糸球体病変が認められなかったことから推察される. 確かに, 腎の一部から得られた生検組織像が腎全体の病変分布を必ずしも正しく反映しているとは限らないが, このような結果が得られたことから, 直接的に糸球体を障害するような, たとえば免疫学的要因などが関与している可能性も否定し得ない. また, 蛍光抗体法では7例中2例, 28.6%に IgM, IgG, C₃ の糸球体への染色陽性所見を認めた. これは FGS にきわめて近似した所見であ

る¹⁸⁾。FGS という概念は、未だ明らかではないが、この発生に関与しているものとして、腎血行動態異常や中毒代謝説の他、一つには免疫複合体説も論じられている¹⁹⁾。このことから、reflux nephropathyにおける免疫学的機序の関与の有無も、その病態解明に当たって今後念頭におかねばならない課題であろう。

最後に、最近特に本症の進展に深く関わる因子として注目されている本症の臨床像の一つである蛋白尿と糸球体病変の関連について検討した。今回の蛋白尿陽性症例では尿管病変に比較し糸球体に高度病変を多くきたす傾向があり、蛋白尿の由来が尿管由来というよりもむしろ、糸球体病変に伴うものであることを示唆した。これは、Bhathena ら²⁰⁾の報告と一致する。また Torres らも蛋白尿は本症において糸球体病変の組織像と相関することを示しているが²¹⁾、今回の症例で組織学的所見と予後が糸球体と密接に関連していたことと一致する。以上の結果より二つの推論を得た。つまり intrarenal reflux により糸球体病変 (mesangial proliferation) の強く現れたものが蛋白尿を呈したり、予後不良に陥るということ、また intrarenal reflux による糸球体病変に免疫学的機序を併発するとさらに腎機能の増悪が助長されるということである。後者を裏付けるには、さらに蛍光抗体法のほか、電顕的な所見が必要であり、今後の検討に委ねたい。

結 語

自験 VUR 約400例中13例の病理組織学的検討から以下のことが推察された。

(1) 組織学的所見上特徴的に認められた尿管腔の空腔変性および円柱 (円柱内空腔)、糸球体におけるメサングيومの増加は、intrarenal reflux が VUR による腎障害の機序、つまり reflux nephropathy の発生要因として強く働いていることを示唆させた。

(2) 蛍光抗体法において IgM, IgG, C₃ の糸球体への染色陽性所見を認めたことは、糸球体が障害される機序として逆流という水力学的な直接作用のみで糸球体病変がすべて発生すると言い切れないことを示しており reflux nephropathy の発生には免疫学的機序の関与も全く否定できないことを示した。

(3) 糸球体病変の強く現れたものが蛋白尿を呈したり、予後不良に陥るということが今回の組織学的検討から明らかになったが、これは reflux nephropathy の予後が糸球体病変の程度に影響されることを示していると考えた。

本論文の要旨は、第28回日本腎臓学会総会および第35回泌尿器科中部連合総会において発表した。

文 献

- 1) 国方聖司, 郡健二郎, 秋山隆弘, 八竹 直, 栗田 孝: 膀胱尿管逆流症の腎機能推移保存的治療及び逆流防止術の治療限界. 日泌尿会誌 74: 330-338, 1983
- 2) 秋山隆弘, 国方聖司, 郡健二郎, 栗田 孝, 八竹 直: Reflux nephropathy の臨床的検討, 蛋白尿を伴う膀胱尿管逆流症の予後. 日泌尿会誌 76: 1516-1523, 1985
- 3) Hodson J, Maling MTJ, Patrik M, McManamon PJ and Lewis MG: Reflux nephropathy. Kidney Int, 8, s, 50-s, 58, 1975
- 4) Rollen GL, Maling TM and Hodson CJ: Intrarenal reflux and the scarred kidney. Arch Dis Child 49: 531-531, 1974
- 5) Rose JS, Glassberg KI and Waterhouse K: Intrarenal reflux and its relationship to renal scarring. J Urol 113: 400-403, 1975
- 6) Boune H, Condon VR, Hoyt TS and Nixon GW: Intrarenal reflux and renal damage. J Urol 115: 304-306, 1976
- 7) Ransley PG: Intrarenal reflux, anatomical, dynamic and radiological studies. Part 1. Urology, 5, 61-69, 1977
- 8) Tamminet TE and Kaprio EA: The relation of the shape of renal papilla and of collecting duct opening to intrarenal reflux. Br J Urol 49: 345-354, 1977
- 9) Hodson CJ: Reflux nephropathy. A personal historical review. Am Roentgenol 137: 451-462, 1981
- 10) Kincaid-Smith P: Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis (RN). In: Reflux Nephropathy. Edited by C.J. Hodson and P. Kincaid-Smith. Chapter 26, p.268-272, Masson Publishing U.S.A., Inc. New York, 1979
- 11) Losse H, Intorp HW, Lison AE and Funke C: Evidence of an autoimmune mechanism in pyelonephritis. Kidney Int., 8, s. 44-s. 49, 1975
- 12) Cotran RS: Glomerulosclerosis in reflux-nephropathy. Kidney Int 21: 528-534, 1982
- 13) Brenner BM, Mayer TW and Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. N Engl J Med 307: 652-659, 1982
- 14) Torres VE, Malek RS and Svensson JP: Vesicoureteral reflux in adult. II. Nephropathy, hypertension and stenosis. J Urol 130: 41-44, 1983
- 15) Heale WF and Ferguson RS: The patho-

- genesis of renal scarring in children. In: The Proceeding of the Third International Symposium on Chronic Pyelonephritis. Edited by W. Brumtitt and E. D. Kass. p. 201-204, The Univ. of Chigago Press, Chica go & London, 1978
- 16) Ransley PG and Risdon RA: Reflux nephro- pathy: Effect of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar kidney *Int* **120**: 733-742, 1981
- 17) 上田 泰, 阿部 裕, 東条静夫: 腎の構造, 臨床 腎臓病講座 **1**: 19-24, 1980
- 18) 牧 淳, 浦岡善英, 吉岡加寿夫, 宮田 曠, 村 田了悟, 山本 隆: 小児の巣状糸球体硬化症. 腎 と透析 **10**: 392-400, 1981
- 19) 浦岡善英, 牧 淳: 巣状糸球体硬化症. 小児科 Mook **16**: 84-99, 1981
- 20) Bhathena DB, Weiss JH, Holland NH, McMorrow RG, JJ, Lucas BA and Luke RG: Focal and segmental glomerular scler- osis in reflux nephropathy, *Am J Med* **68**: 886-892, 1982
- 21) Torres VE, Velosa JA, Holly KE, Kelalis PP, Sticler GB and Kuruts SB: Rochester, Minnesota, *Annals of International Medicine* **92**: 776-784, 1980

(1987年3月9日受付)